FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926 — THÈSE — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre GÉRARD

Né à Suresnes, le 9 août 1885

ÉTUDE DE L'ACTION THÉRAPEUTIQUE DU FORMIATE DE THORIUM DANS LES INFECTIONS INTESTINALES

Président : M. P. CARNOT, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—

1926

LE DOYEN. . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
RAMI . . .	Pathologie médicale.
GLAVE . .	Pathologie chirurgicale.
BERTIN. .	Pathologie médicale.
SSET . . .	Pathologie chirurgicale.
UBOUIN. .	Pathologie médicale.
IET	Physiologie.
NCHETIÈRE	Chimie biologique.
ANCA . . .	Histologie.
ULÉ. . . .	Pathologie médicale.
SQUET. . .	Pharmacologie et matière médicale.
DENAT . .	Pathologie chirurgicale.
AMPY. . .	Histologie.
IRAY . . .	Pathologie médicale.
ERC. . . .	Pathologie médicale.
BRÉ	Hygiène.
e JONG . .	Anatomie pathologique.
VOIR . .	Médecine légale.
ALLE . . .	Obstétrique.
SSINGER .	Pathologie médicale.
IX.	Pathologie médicale.
RNIER . .	Pathologie expérimentale.
RVIER. . .	Pathologie médicale.
ITZ-BOYER	Urologie.

MM.	
HOVELACQUE .	Anatomie.
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER. .	Obstétrique.
LEMAITRE. .	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE . .	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU· · .	Pathologie chirurgicale.
METZGER . .	Obstétrique.
MOCQUOT . .	Pathologie chirurgicale.
MONDOR. . .	Pathologie chirurgicale.
MOURE. . . .	Pathologie chirurgicale.
MULON. . . .	Histologie.
PHILIBERT.	Bactériologie.
RIBIERRE. . .	Pathologie médicale.
RICHET Fils.	Physiologie.
TANON. . . .	Pathologie médicale
VAUDESCAL.	Obstétrique
VERNE. . . .	Histologie.
VILLARET . .	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
UGEROT .	Pathologie médicale.
ÉNIOT. . .	Obstétrique.

MM.	
RETTERER. .	Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
AUVRAY. . .	Clinique chirurgicale.	LÉRI	Clinique médicale
CHEVASSU. .	Clinique chirurgicale.	LŒPER . . .	Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE .	Clinique médicale.	PROUST . . .	Clinique chirurgicale
LEREBOULLET.	Clinique médicale infantile.	RATHERY . .	Clinique médicale.
		SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM MAUCLAIRE, agrégé.	Chargé du cours de chirurgie orthopédi chez l'adulte pour les accidentés du trav les mutilés de guerre et les infirmes adul
FREY.	Stomatologie.
CHAILLAY BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions ém ans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propr rs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL CARNOT

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris

En témoignage de ma profonde reconnaissance pour les conseils éclairés qu'ils m'a prodigués durant les trois années pendant lesquelles j'ai eu l'honneur d'être son chef de Laboratoire.

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

La découverte des terres rares remonte à la seconde moitié du XVIII[e] siècle. C'est surtout Cronstedt, Bergmann, Gadolin qui découvrirent ces éléments nouveaux non encore isolés jusqu'alors. Mais leur identité fut souvent contestée au cours du XIX[e] siecle, et leur liste subit de fréquents remaniements.

Parmi tous ceux-ci, le thorium était un des éléments les moins connus des chimistes. Du jour où Auer de Welsbach proposa d'employer les terres rares pour la fabrication des manchons à incandescence par le gaz, l'extraction de ces minerais prit une grande importance et le thorium fut spécialement étudié et mis en relief, car dans cette fabrication il en entre environ 99 pour 100. La thorine et surtout les sables monazités forment une des principales sources naturelles du thorium; on les rencontre sur certaines côtes du Brésil, des Carolines du Nord et du Sud, et de l'Inde. Cette monazite se trouve en très petite quantité dans certaines roches, mais sous l'influence des vagues qui désagrègent ces roches il se produit lentement une concentration en métal lourd (terres rares) et l'on peut recueillir des sables atteignant une richesse en oxyde de thorium de 4,5 à 9,5 o/o.

La découverte de la radio-activité plaça les terres rares au tout premier plan. En dehors de la radio-activité de l'uranium qui fut découverte la première, M. et Mme Curie ne découvrirent qu'un autre élément, parmi tous ceux connus actuellement, qui manifestât, tout au moins de façon nette, cette propriété: le thorium. Cette radio-activité peut être mise en évidence par une opération élémentaire qui consiste à appliquer un manchon de Bec Auer sur une plaque photographique et à laisser le tout pendant quinze jours à l'obscurité. Au développement, l'image du manchon se dessine sur la plaque qui a été impressionnée par les rayons du thorium contenus dans le manchon.

Quelques années plus tard, Job découvrait et étudiait l'ac-

tion catalytique favorisante de certaines terres rares (en particulier le cérium) dans des processus d'oxydation du glucose. C'est à partir de cette date que les chercheurs examinent les terres rares au point de vue biologique ; Sollmann et Brown en 1907 (1), Arthur Chace et Gies (2) étudient l'action pharmacologique et la toxicité du thorium.

En 1911, M. Albert Frouin et Mlle Ledebt (3) publient leurs premiers travaux sur l'action de ces sels de terres rares sur les propriétés biologiques des microbes ; et depuis cette époque les recherches se multiplient. Si d'un côté on trouve que les propriétés catalysantes et oxydantes sont communes à la plupart des sels de terres rares (lanthane, praséodyme, néodyme, samarium, thorium), il est net que le thorium et le praséodyme manifestent des qualités plus spéciales dans certains phénomènes biologiques. En particulier, plus que les autres sels de terres rares, ils favorisent la production de la pyocyanine dans les cultures du bacille pyocyanique.

L'action bactéricide et antitoxique des sels de thorium sur le vibrion cholérique (Frouin et Roudsky) (4) et sur certaines espèces microbiennes (B. dysentériques, typhiques et paratyphiques) (Frouin et Ledebt) (5) est nettement démontrée. Leur inocuité par ingestion, leur action favorisante sur les phénomènes diastasiques de la digestion, nous incitent, en 1917, à tenter les premiers essais thérapeutiques sur l'homme, et, d'après les indications de Frouin, nous étudions, en collaboration avec Fenestre, l'action du sulfate de thorium dans le traitement des fièvres typhoïdes à formes intestinales (6).

Les bons résultats obtenus nous ont incité à poursuivre ces recherches sur le thorium et ses sels, à en étudier le mécanisme d'élimination par les différents émonctoires, les effets antitoxiques, bactéricides et antiseptiques sur l'homme. Ceci fait l'objet de notre thèse : bien loin d'avoir épuisé le sujet, nous n'avons fait qu'amorcer l'étude de différents chapitres, étude qui demanderait de très longues et patientes recherches pour être complète.

1. T. Sollmann et Brown, *American Journ. of. Physiologie*, t. XVIII, 1907.

2. A. Chace et Gies, *American Journ. of. Physiologie*, t. XVIII, p. 457.

3. Frouin et Ledebt, *C. R. Société de Biologie*, 15 juin 1912, p. 981.

4. Frouin et Roudsky, *C. R. A. S.*, t. CLXIX, p. 410, 1914.

5. Frouin et Ledebt, *C. R. Société de Biologie*, t. LXXII, 1912, p. 981 et 1034.

6. Fenestre et Gérard, *Paris-Médical*, 1917.

Ce travail est divisé en cinq chapitres très distincts :

1° Etude chimique des sels de thorium utilisés ; mise au point de leur recherche et de leur dosage dans leurs milieux organiques ;

2° Recherche et dosage du thorium dans les excrétats ;

3° Action anti-microbienne et antitoxique du thorium *in vitro* et par ingestion (Contrôle bactériologique et chimique).

4° Etude clinique de l'action du thorium sous différentes formes chimiques dans les infections intestinales ; et dans les infections urinaires à coli-bacille (observations) ;

5° Conclusions.

Il ne me reste plus, pour terminer cette introduction, qu'à remercier M. Frouin qui, dès 1917, m'a intéressé aux questions des terres rares et m'a donné tous les conseils et toutes les indications utiles pour me faciliter l'étude clinique de l'activité thérapeutique du thorium. Je tiens aussi à exprimer ma profonde reconnaissance à M. le Professeur Carnot qui a bien voulu m'ouvrir largement les portes de son service d'Hôpital et de son Laboratoire de Faculté, et me prodiguer ses précieux conseils pour me permettre de mener ma tâche à bien.

ÉTUDE DE L'ACTION THÉRAPEUTIQUE

DU

FORMIATE DE THORIUM

DANS LES

INFECTIONS INTESTINALES

ETUDE CHIMIQUE
DES SELS DE THORIUM UTILISÉS

Les sels de thorium qui ont été utilisés au cours de ce travail sont : le sulfate, le formiate et l'hydrate de thorium.

Le sulfate de thorium employé est un sulfate connu depuis longtemps et qui répond à la formule $Th(SO_4)^2$, poudre cristalline blanche, soluble dans 20 parties d'eau glacée.

L'hydrate de thorium, $Th(OH)^4$ est une poudre blanche facilement soluble dans les acides dilués. On peut l'obtenir sous une forme colloïdale soluble. Ce colloïde est chargé positivement ; il est précipité par de petites quantités d'électrolyte.

Le formiate de thorium est un sel complètement nouveau, dont la fabrication a été mise au point par Frouin puis par Sequard. Sa formule de constitution a été établie par ce dernier en procédant de la sorte :

La théorie nous donnait $Th(CooH)^4 Xaq = M$

Pour $X = 3$ $M = 466,5$ soit o/o de Tho^2 56,70 et o/o de $CO^2 H^2$ 39,44

1° Des cristaux de formiate de thorium concassés ont été séchés à l'air, puis sur l'acide sulfurique. Deux grammes calcinés ont laissé 1,136 soit 56,8 o/o de Tho^2. Deux grammes de ce sel sec sont placés dans une fiole jaugée de 100 centimètres cubes, dissous dans 40 centimètres cubes d'eau distillée, additionnés de 40 centimètres cubes de soude normale, chauffés au bain-marie pour obtenir une décomposition parfaite, refroidis, étendus à 100 centimètres cubes, rendus homogènes, filtrés

sur filtre sec. On titre l'excès d'alcali sur 50 centimètres cubes de filtrat (Essai à la touche sur papier tournesol sensible).

Il a fallu 11 cmc. 35 de SO_4H_2 normal. D'où l'on conclut que l'acide formique pour cent de sel est de :

$$[40 - (11{,}35 \times 2)] \quad 0{,}046 \times 50 = 39{,}70$$

La théorie nous donnait *39,44*

L'acide formique CO_2H_2 pour une molécule gramme de sel, ou plutôt pour une molécule gramme de Th^{o} d'après les chiffres correspond à :

$$\frac{264{,}5\,[40 - (11{,}35 \times 2)]\,0{,}046}{1{,}136} = 185 \text{ grammes}$$

Or, la théorie nous conduit au chiffre de 184 grammes.

De ces chiffres, on conclut que le sel répond à la formule $Th\,(Co_2H)^4$ 3 aq.

Le sel pulvérisé, séché longuement à l'étuve vers 50 degrés environ, tend à perdre toute son eau de cristallisation et à devenir légèrement basique et partiellement insoluble. Cent parties d'eau à la température ordinaire dissolvent 12 o/o de sel. Ce sel est très hydrolysable et sa solution à 10 o/o possède à 15 degrés une acidité correspondant environ à une solution demi-normale, c'est-à-dire que 60 o/o de la molécule sont complètement ionisés.

Recherche et dosage du thorium

Il n'existe pas actuellement de méthode classique connue pour le dosage et la recherche de petites quantités de thorium. Il nous fallait envisager le dosage de très petites quantités, car le thorium étant un métal lourd devait s'éliminer en grande partie, si ce n'est en totalité, par l'intestin et nous ne devions en retrouver que de très faibles quantités dans le sang et dans l'urine.

Nous avons d'abord essayé de mettre au point le dosage du thorium seul, puis du thorium mêlé à du phosphore, du calcium, du magnésium, du sodium et du potassium qui sont les éléments que nous devions rencontrer dans nos dosages.

Dosage du thorium seul. — Les sels de thorium, et en particulier les oxalates, jouissant de la propriété d'être solubles en partie dans l'oxalate d'ammoniaque et le chlorhydrate d'ammoniaque ; il a fallu chercher à faire le dosage en précipitant *le thorium sous forme d'oxalate en milieu nettement acide.* Cette propriété de l'oxalate de thorium (insolubilité dans les acides)

nous permet d'isoler en un seul temps le thorium de tous les autres alcalino-terreux auxquels il peut être mêlé dans l'organisme. On dose ensuite l'acide oxalique contenu dans le précipité d'oxalate de thorium, en oxydant cet acide oxalique en milieu sulfurique par du permaganate de potassium titré.

La technique a été la suivante : on ajoute à la solution de formiate 1/10 d'acide nitrique ; on ajoute de l'acide oxalique en excès en solution à 1 0/0. On laisse la précipitation se faire au bain-marie pendant une demi-heure. On attend douze heures, puis on filtre le liquide surnageant après centrifugation. On lave trois fois le précipité avec de l'eau distillée chaude en filtrant le liquide de lavage. car après la centrifugation et lorsque les eaux de lavage ne sont plus acides, il surnage toujours une petite pellicule de précipité d'oxalate de thorium qui serait perdue. On vérifie que toute trace d'acide oxalique est bien disparue, en ajoutant une goutte de MnO^4K 1/100 N et une goutte d'acide sulfurique à 20 0/0 dans 5 centimètres cubes de filtrat et en faisant bouillir. Il ne doit se produire aucune décoloration. A ce moment, on verse 5 centimètres cubes environ d'acide sulfurique à 20 0/0 sur le petit filtre troué pour entraîner les traces de précipité qui n'avaient pu être centrifugées, et qui ont été arrêtées par le filtre. On reçoit cet acide dilué dans le tube de centrifugeuse qui contenait la presque totalité du précipité. On fait bouillir sur un bec à petite flamme et on ajoute goutte à goutte, du permanganate 1/100 N jusqu'à coloration rose persistante. Le nombre de centimètres cubes obtenu est multiplié par le coefficient 0,000581 qui donne directement la quantité de thorium métal contenu dans le précipité. Les calculs suivants nous ont permis d'obtenir ce coefficient :

Oxalate de thorium $(COO)^4Th = 408$ (solution normale 102).

Acide oxalique $(CooH)^2\ 2H_2\ o = 126$.

Le poids moléculaire du thorium = 232,5 et correspond à deux molécules d'acide oxalique, soit $126 \times 2 = 252$.

1 centimètre cube de solution de $MnO^4\ K$ 1/100 N correspond à 0,0006305 d'acide oxalique : On a donc :

$$\frac{232,5 \times 0,0006305}{252} = 0,000581$$

donc 1 centimètre cube $Mn\ O^4K$ 1/100 N correspond à *0,000581* de thorium métal.

Nous avons fait cinq essais qui nous ont donné les résultats suivants :

Thorium mis		Thorium trouvé
0,0046 de	Thorium à l'état de formiate	0,0046
0,0053	—	0,005
0,0032	—	0,003
0,00099	—	0,00096
0,00054	—	0,0051

Dosage du thorium en présence des autres éléments. — Le problème s'est extrêmement compliqué quand on a eu affaire à un mélange complexe d'éléments. Le calcium et surtout le phosphore empêchent d'arriver à des résultats précis et, quoi que l'on fasse, les quantités de thorium introduites ne sont jamais exactement retrouvées. La présence de calcium et surtout de phosphore, en effet, empêche la précipitation directe, intégrale, du thorium sous forme d'oxalate de thorium, même en milieu très acide. La présence de ces éléments insolubilise aussi le thorium après calcination, et l'on obtient des cendres dont une partie reste insoluble, quels que soient les solvants employés. Or, nous avions à envisager l'effet produit par la calcination, car si nous pouvions essayer de précipiter directement le thorium dans l'urine ; nous étions obligés de calciner pour la recherche de ce métal dans le sang et dans les matières fécales. Pour mettre en évidence l'action empêchante du calcium et du phosphore, nous avons procédé à des dosages de quantités connues de thorium en présence de quantités croissantes de phosphore sous forme de phosphate d'ammoniaque et de petites quantités de calcium, correspondant environ aux quantités existantes dans les milieux que nous avions à analyser. Nous avons procédé par précipitation directe, et par calcination puis précipitation.

	Thorium mis	$PO_4H(NH_4)^2$	CO_3Ca	Thorium trouvé	Erreur absolue
	mgr				
Calcination puis précipitation par a. oxalique.	13,8	0,01	0,02	1,22	1,6
	13,8	0,02	0,02	11,6	2,2
	13,8	0,04	0,02	10	3,8
Précipitation directe par a. oxalique.	13,8	0,01	0,02	13	0,8
	13,8	0,04	0,02	11,5	2,3

On voit, d'après ce tableau, que la méthode par précipitation directe donne de meilleurs résultats, et qu'en ne calcinant pas,

on insolubilise moins de thorium. Néanmoins, les pertes subies sont sensibles et ne nous permettent pas d'espérer un dosage précis de quantités infinitésimales inférieures à quelques milligrammes. Les quantités de phosphates que l'on trouve normalement dans l'urine masquent, au dosage par précipitation directe, des quantités de thorium pouvant atteindre 0 gr. 050 à 0 gr. 100 par litre. Nous avons en vain essayé des dosages de thorium après élimination des phosphates; nous ne sommes pas arrivés à des résultats plus précis, le thorium étant entraîné dans les précipités au cours des séparations du phosphore. Pour nous mettre dans les conditions exactes de notre expérimentation, nous avons dosé des quantités connues de thorium ajoutées à des urines. Contrairement à ce que nous attendions, quand nous précipitions directement le thorium en milieu acide au sein de l'urine, nous obtenions des dosages presque justes. Ceci paraissait en contradiction avec ce que nous avions trouvé précédemment, mais en examinant la question de plus près nous nous sommes aperçus que, malgré les lavages, le précipité d'oxalate de thorium entraînait des matières organiques qui, oxydant le permanganate au moment du titrage, venaient compenser les pertes en thorium. Quand on prend certaines précautions que nous allons énumérer et dont l'ensemble représente la méthode donnant le plus de garantie pour l'appréciation de petites quantités de thorium dans les urines, on retrouve les pertes signalées plus haut.

Dosage du thorium dans les urines. — Etant donné les faibles quantités de thorium contenues dans les urines et les pertes qu'il nous a été impossible d'éviter, nous avons renoncé à toutes les semi-microméthodes qui consistent à opérer sur de petites quantités de liquide. Nous prenons donc 100 à 150 centimètres cubes d'urine que nous acidifions à 5 o/o par l'acide nitrique, et nous précipitons le thorium par addition de 6 centimètres cubes d'acide oxalique à 2 o/o. Cette précipitation est faite au bain-marie pendant une demi-heure; puis on abandonne douze heures à la température du laboratoire. On filtre sur Buchner, et le précipité, de couleur brunâtre, composé d'oxalate de thorium et de matières organiques, est recueilli sur un filtre. Après un léger lavage, le tout, précipité et filtre, est introduit dans une fiole de Kjendhal et détruit par le mélange sulfonitrique. Cette destruction demande une demi-heure. Il reste un léger excès d'acide sulfurique (1 à 2 cmc.) que l'on chauffe jusqu'à décoloration et auquel on ajoute une petite quan-

tité d'eau (25 cmc. environ). On verse le tout dans un tube à centrifugeuse, on ajoute 2 centimètres cubes de solution d'acide oxalique à 2 o/o et on laisse la précipitation se faire au bain-marie pendant une demi-heure, puis on attend douze heures. On lave le précipité par centrifugations successives en passant l'eau de lavage sur filtre, jusqu'à ce que cette dernière ne décolore plus le permanganate 1/100 N. A ce moment, on ajoute sur le filtre que l'on a percé, 5 à 6 centimètres cubes d'acide sulfurique à 20 o/o et on entraîne les particules de précipité, qui avaient échappé à la centrifugation, dans le tube à centrifugeuse qui contient le reste du précipité. On termine le dosage, comme il a été dit plus haut, en oxydant à l'ébullition l'oxalate de thorium par le permanganate 1/100 N.

Dosage du thorium dans les fèces. — Nous sommes ici dans l'obligation de calciner, car le thorium est sous forme complètement insoluble. La calcination s'opère sur 10 grammes de fèces en présence d'acide sulfurique et d'acide nitrique. On obtient facilement des cendres blanches qui sont traitées par de l'acide sulfurique concentré 2 à 5 centimètres cubes que l'on fait bouillir pendant quinze à vingt minutes. Cette bouillie sulfurique refroidie est reprise par de l'eau (25 cmc.). Nous avons toujours dans ce cas un gros résidu insoluble que nous ne séparons pas par filtration pour éviter les pertes. (Nous avons vérifié que cet insoluble n'agissait nullement sur le permanganate 1/100 N.). Dans ce milieu acide, on précipite le thorium par l'acide oxalique et on termine le dosage dans les mêmes conditions que précédemment.

Pour vérifier cette méthode, nous avons procédé d'abord à des dosages successifs sur les mêmes matières, puis en ajoutant des quantités connues de thorium. Nous donnons ci-dessous le résultat de nos analyses :

Matières	Thorium ajouté	Thorium total	Thorium trouvé	
10 gr.	»	»	0.020	moyenne 0,20
10 gr.	»	»	0,021	
10 gr.	»	»	0,0195	
10 gr.	0,020	0,040	0,038	
10 gr.	0,007	0,027	0,026	

Nous avons toujours des pertes sensibles, dont nous pouvons apprécier l'ordre de grandeur, dans les dosages faits sur les

matières auxquelles ont été ajoutées des doses de thorium connues. Mais ces pertes peu importantes nous permettront néanmoins d'étudier avec une précision suffisante l'élimination du thorium par les matières fécales.

Méthode spectrographique. — Afin de contrôler notre méthode chimique imparfaite pour déceler de petites quantités de thorium, nous avons pensé avoir recours à la méthode spectrographique.

Nous devons ici remercier M. Boullanger, chef de Travaux pratiques à la Sorbonne, qui a bien voulu se charger de ce travail spécial et délicat.

Nous avons voulu apprécier le degré de sensibilité de cette méthode en calcinant des poudres à base de nitrate de calcium contenant des quantités de nitrate de thorium décroissantes dans l'ordre de 1/1.000. 1/100, 1/10 de ThO^2 par rapport à CaO.

La poudre est mise dans un petit charbon creux et l'on fait passer l'arc électrique. On prend en même temps une photographie du spectre de la poudre à analyser et un spectre du fer. Les raies du spectre du fer servent à repérer les raies produites par le spectre dont on cherche la composition et l'on peut ainsi diagnostiquer très rapidement tous les métaux simples composants de la poudre examinée.

Ces différents essais nous ont montré que la méthode spectrophotographique manquait de sensibilité, puisque, dans des poudres contenant 1/10 de ThO^2, nous ne sommes pas arrivés à déceler celui-ci. Notre méthode chimique étant beaucoup plus sensible, nous avons dû abandonner la méthode spectrographique.

RECHERCHES SUR L'ÉLIMINATION DE THORIUM ABSORBÉ PAR LA BOUCHE

1° **Expérience.** — La première expérience a été faite sur moi-même. J'ai absorbé, dans la même journée du 26 août, 0,90 de formiate de thorium à midi et 0,90 de formiate de thorium à 7 heures du soir, ce qui fait en tout 1,80 de sel correspondant à environ 0 gr. 90 de thorium métal. Nous donnons ci-dessous les résultats trouvés avec les quantités éliminées.

Nombre d'heures après absorption	Volume d'urine	Thorium éliminé par émission	Poids des fèces	Thorium éliminé par émission
	cc.		gr.	
4	45	0		
12	225	0	100	0,060
20	150	0	100	0,060
28	275	0		
36	220	0,014		
44	215	0,007	80	0,035
68			100	0,062
	1130	0,021	380	0,217

Si l'on consulte ce tableau, on voit que le thorium est éliminé en totalité par l'intestin ; au moment où ces dosages furent faits, nous ne prenions pas encore la précaution de détruire la matière organique entraînée par le précipité d'oxalate de thorium obtenu directement dans l'urine, et les chiffres que nous donnons pour le thorium urinaire sont certainement trop élevés.

Dans l'élimination par les fèces, on constate une élimination régulière et assez lente. A la soixante-huitième heure, il est éliminé une quantité de thorium égale à celle éliminée dès la vingtième heure.

Cette expérience nous a servi de guide pour nos autres recherches ; et c'est pour cette raison que nous la faisons figurer dans notre exposé, malgré ses imperfections.

Deuxième expérience. — Nous avons continué notre série d'expériences, en donnant cette fois plus de thorium à ingérer; mais en nous adressant toujours à des sujets dont l'état intestinal était normal. Le sujet dont il est question ici était atteint d'une cirrhose atrophique, mais n'avait aucune diarrhée. On lui fait absorber, à l'état de formiate 0 gr. 90 de thorium métal le 29 juillet et 1 gr. 5 le 30 juillte. Les excrétats sont analysés le 30 et nous donnent les résultats suivants :

30	urines.....	0,010	de Thorium par litre
	fèces.....	0,600	— par kilo
31	urines.....	quantités infinitésimales indosables	
	fèces.....	0,65	par kilo

Nous nous trouvons ici devant un résultat déroutant au point de vue de l'élimination urinaire. Il paraît anormal que le sujet ne continue pas à éliminer le thorium régulièrement par son rein, alors que l'élimination se poursuit régulièrement par son intestin et qu'il reste encore une grande quantité de thorium dans son organisme. En effet, le sujet a absorbé 2 gr. 40 de thorium en deux jours, et il n'en a été retrouvé que 1 gr. 28 dans ses excrétats; même en comptant en sus les quantités de thorium qui ont échappé à notre dosage pour les raisons que nous avons expliquées plus haut, il est certain que du thorium reste encore dans l'organisme en quantité très appréciable et que normalement on devait s'attendre à ne pas voir le taux de thorium urinaire baisser si rapidement.

Troisième expérience. — Nous avons, cette fois, essayé de prolonger l'administration du thorium et nous avons procédé à différents dosages au cours du traitement pour voir si nous trouvions des chiffres comparables à ceux trouvés dans les analyses précédentes. Nous avons cette fois pris un sujet atteint de tuberculose pulmonaire en voie de cicatrisation, sans température et à excellent état intestinal. Nous avons réuni, dans le tableau ci-joint, l'ensemble des analyses faites sur ce sujet. Le thorium a été donné à l'état de formiate (Voir tableau page suivante).

Le sujet étant sorti de l'hôpital, il n'a pas été possible de rechercher la date limite à laquelle l'élimination du thorium par l'intestin aurait été terminée.

Nous nous retrouvons ici devant le même fait paradoxal : l'élimination urinaire, très faible il est vrai, s'abaisse encore d'un seul coup, alors que d'importantes réserves de thorium

DATES	Quantités de Thorium absorbées	Quantités d'urines émises par 24 h.	Thorium par litre	Thorium par 24 h. dans les urines	Poids de matières par 24 h.	Thorium par kilo	Thorium par 24 h. dans les matières
30	1.20						
31	1.20						
1	1.50	1500. cc.	0.011	0.016	300	1 07	0.321
2	1.50						
3	1.50				250	2.70	0 670
4	1.50						
5	0.60				500	1.55	0.775
6	0.60	1800. cc.	néant				
7	0.60						
8	0.60						
9							
10					750	0.147	0.11
11					750	0.147	0.11
12							
13		1650. cc.	néant		500	0.113	0.056
14							
15					500	0.050	0.025
	10.80						

sont encore dans l'intestin. En effet, l'étude de l'élimination intestinale nous montre que le sujet, au moment où il prend de fortes doses, élimine par l'intestin environ la moitié du thorium ingéré. La deuxième analyse d'urine a été faite le 6, à une période où les quantités de thorium accumulées dans l'organisme étaient les plus grandes, et néanmoins nous ne décelons pas la présence du thorium dans l'urine. Nous commençons, par contre, à dégager un fait intéressant : l'élimination du thorium se poursuit lentement. En effet, nous pouvons, sept jours après cessation du traitement, déceler encore des traces notables de thorium dans les fèces. Cette constatation peut nous faire bien augurer de l'action thérapeutique de ce produit sur l'intestin, car son élimination se fait pour ainsi dire électivement par celui-ci.

Elimination comparée du thorium administré sous forme de sulfate, de formiate et d'hydrate de thorium.

Nos dosages de thorium dans l'urine pouvant laisser échapper des quantités minimes mais cependant appréciables de produit, nous avons résolu de procéder à une autre série d'expériences en nous basant sur un fait que nous avions constaté lors des précédents essais, et qui nous paraît être directement en rapport avec l'absorption du thorium. Nous avons remarqué en effet qu'à chaque absorption de ce produit, dans un temps très court, on constatait l'augmentation de l'insoluble urinaire. Mais tout d'abord, définissons cet insoluble : Prenons une urine normale, calcinons-la en présence d'acide nitrique, redissolvons à froid ces cendres dans une eau acidulée à l'acide nitrique à 5 o/o, et filtrons sur filtre sans cendres; calcinons ce qui n'a pu être dissous, et pesons cet insoluble. Un grand nombre d'expériences nous ont montré que le chiffre pouvait varier entre les limites extrêmes de 1 à 9 milligrammes par litre dans les urines normales. Or, comme nous allons le constater dans les nombreuses expériences que nous relatons, cet insoluble a atteint, après absorption de thorium, plusieurs centigrammes par litre. L'augmentation de cet insoluble suit tellement fidèlement l'absorption du thorium qu'il n'est guère possible de nier une relation de cause à effet; et comme nous nous trouvions devant des méthodes manquant de précision pour l'appréciation de quantités infinitésimales de thorium, nous avons toujours procédé au dosage de l'insoluble urinaire dans le même temps que nous recherchions le thorium dans les urines. Nous avons procédé à trois expériences simultanées donnant par jour à l'un des malades 1 gr. 50 de thorium à l'état de formiate, à un second sujet 1 gr. 50 de thorium sous forme de sulfate et à un troisième sujet 8 grammes de thorium sous forme d'hydrate de thorium.

Nous résumons ci-après, en trois tableaux, les différentes analyses chimiques que nous avons faites sur les excrétats de ces sujets; analyses qui ont été faites principalement sur les urines.

Dates	Thorium absorbé par 24 h.	Thorium par litre d'urine	Insoluble par litre	Thorium par kilo de matière
		ANALYSE N° 1		
		Sujet n° 6. — Absorbe par jour, du 26 au 29 inclus 1,50 de thorium à l'état de formiate de Th.		
25	néant	néant	0,004	
26	1,50	néant	0,040	
27	1,50	?	0,060	
28	1,50	0,020	0,080	4,50
29	1,50	néant	0,075	
30	—	néant	0,047	
31	—	?	0,047	
1	—	néant	0,030	
		ANALYSE N° 2		
		Sujet n° 13. — Absorbe par jour, du 26 au 29 inclus, 1 50 de thorium à l'état de sulfate de Th.		
25	néant	néant	0,006	
26	1,50	0,007	0,075	
27	1,50	0,0064	—	
28	1,50	néant	0,037	1,1
29	—	»	0,043	
30	—	»	0,047	
31	—	»	0,034	
1	—	»	0,009	
		ANALYSE N° 3		
		Sujet n° 37. — Absorbe par jour, du 26 au 29 inclus, 8,70 de thorium à l'état d'hydrate de Th.		
25	néant	néant		
26	8,7	0,002 ?	0.028	
27	8,7	0,002 ?	»	
28	8,7	néant	0,067	5,11
29	8,7	néant	0.033	
30	—	néant	0,039	
31	—	»	0,045	
1	—	»	0,019	

Nous avons ensuite recommencé une série de trois expériences, les analyses n° 4 et n° 5 sur deux cirrhotiques atteints de diarrhée, l'analyse n° 6 sur le même sujet après sa guérison. Cette fois, nous n'avons administré du thorium qu'une seule

journée et nous avons suivi l'élimination urinaire et l'élimination intestinale.

Dates	Thorium par litre d'urine	Insoluble par litre d'urine	Thorium par Kgr. de matière	Poids de matières éliminées	Thorium éliminé par 24 h. par les matières
		ANALYSE N° 4			
	Sujet n° 13 (Cirrhotique-Diarrhée). — Absorbe à 17 h. le 15 septembre 1,50 de thorium sous forme de formiate de Th.				
15 avant Th.	néant	0,006	néant	300	
16	néant	0,026	0,49	300	0,137
17	néant	0,046	2,52	500	1,210
18	0,012	0,046	0,022	300	0,019
19	0,003 ?	0,020	»		
20	néant	»	»		
21	»	0,008	0,011	100	
22	»	»	»		
23	»	»	0,008		
					1,366
		ANALYSE N° 5			
	Sujet n° 3 (Cirrhotique-Diarrhée). — Absorbe à 17 h. le 15 septembre, 1,50 de thorium sous forme de sulfate de Th.				
15 avant Th.	néant	0.008	néant	250	
16	néant	0,030	2,60	500	1,3000
17	?	0,060	0,083	500	0 0415
18	0,015	0,060	0 050	350	0,0175
19	0,002 ?	0 004	0,021	500	0 0105
20	néant	0,004	0,017	350	0,0059
21	néant	»	0,017	400	0,0068
22	néant	»	»	»	
23	néant	»	0,01	»	
					1,3822
		ANALYSE N° 6			
	Sujet n° 3. — Absorbe à 17 h. le 15 septembre, 8,7 de thorium sous forme d'hydrate de Th.				
15 avant Th.	néant	0,009			
16	néant	0,034			
17	néant	0,035			
18	0,002 ?	0,047			
19	néant	0,030			
20	»	0,009			
21	»	0,020			
22	»	0,009			
23	»	»			

Nous avons contrôlé par la méthode spectrophotographique trois analyses qui nous avaient donné, par notre méthode un

résultat négatif au point de vue de la présence du thorium dans les urines. Les examens ont été concordants.

Interprétation des expériences faites sur l'élimination du thorium

Elimination du thorium par l'urine. — De ce groupe d'expériences, nous pouvons tirer quelques conclusions précises. Tout d'abord, nous ne retrouvons pas ici des quantités de thorium éliminées par les urines, égales aux autres expériences. Nous ne retrouvons ce métal que très rarement et toujours en très petite quantité. Les plus fortes doses atteignent de 15 à 20 milligrammes par litre, mais plus souvent encore nous ne trouvons que 7 à 10 milligrammes par litre. Le taux maximum semble apparaitre entre le troisième et le cinquième jour après l'absorption. Il existe d'autres expériences, que nous ne publions pas ici étant donné leur peu d'intérêt, mais où nous n'avons jamais pu retrouver la moindre trace de thorium dans l'urine. (A ce propos, nous devons remercier M. Séquard, le chimiste connu pour son expérience approfondie en matière de terres rares, à qui nous avons confié un échantillon d'urine et un échantillon de cendres d'urine provenant d'individus ayant absorbé de fortes doses de thorium (1,50 par jour). M. Séquard a analysé ces échantillons par un procédé inédit qui lui est spécial, extrêmement sensible et qui permet de dépister 1 milligramme de thorium mêlé à des quantités considérables d'autres matériaux. Ses résultats ont confirmé nos analyses ; et il n'a pas été retrouvé trace de thorium dans ces échantillons).

Il est néanmoins certain que l'on retrouve du thorium, en très petite quantité, dans certains échantillons d'urine. Etant donné l'extrême rareté de cette apparition du thorium dans l'urine, le fait est difficile à interpréter ; ce passage est peut-être dû à la réaction gastrique ou intestinale plus ou moins acide pendant le temps où le thorium traverse le tube digestif. Normalement, les différentes portions de l'intestin sont légèrement acides, mais il peut se faire que sous l'influence du thorium ou de l'alimentation il se développe à certains moments des réactions plus acides qui permettent une solubilisation du produit et un passage de celui-ci dans l'organisme. Quoi qu'il en soit, ce passage est toujours extrêmement faible. Les chiffres des analyses 4 et 5, indiquant le thorium éliminé par les fécès,

montrent que 90 o/o du thorium restent dans l'intestin, qu'il soit sous forme de sulfate ou de formiate, et à plus forte raison d'hydrate qui est beaucoup plus insoluble. On remarquera d'ailleurs que nous n'avons, pour ainsi dire, pas constaté de passage de thorium dans l'urine quand nous avons administré de l'hydrate de thorium.

Les sels de thorium ont la propriété de s'hydrolyser très complètement et de se précipiter, même dans des milieux acides ; il paraîtrait donc logique de supposer que dans un intestin à acidité normale, c'est-à-dire faible, les sels de thorium s'insolubilisent assez rapidement et restent complètement dans le conduit intestinal. Mais comme on est en milieu albumineux qui trouble toutes les réactions, d'une part, et que, d'autre part, les sels de thorium ont tendance à former facilement, au moment où ils s'hydrolysent, des pseudosolutions colloïdales, il peut se faire que, sous cette forme, et dans des conditions spéciales de réaction intestinale, des traces de thorium passent dans l'organisme et se retrouvent dans les urines Le fait que le thorium soit lié à l'ion SO^4 ou $H—CO^2$, ou OH, ne modifie en rien les modalités de son élimination qui reste toujours essentiellement intestinale.

Elimination du thorium par l'intestin. — Comme nous le disions plus haut, les analyses 4 et 5 sont très démonstratives pour l'étude de l'élimination du thorium par les féces. Cette élimination se fait rapidement le deuxième ou le troisième jour après l'absorption du produit. A ce moment, près des 4/5 du thorium sont éliminés. Puis, il reste des traces de produit qui sont retenues beaucoup plus longtemps dans l'organisme et on arrive à en déceler encore des quantités appréciables (0.008 par kilo) huit jours après l'absorption.

Action du Thorium sur l'insoluble urinaire. — Au moment où nous avions constaté l'augmentation très nette de l'insoluble urinaire, nous avions espéré y retrouver du thorium chaque fois que cet insoluble aurait augmenté notablement. Il n'en a rien été, et si parfois nous avons trouvé du thorium les jours où l'insoluble était élevé, nous avons souvent, par contre, constaté des insolubles très élevés sans pouvoir déceler la moindre trace de thorium. Cet insoluble paraît cependant bien en rapport avec l'absorption du thorium et, dans les 5 expériences que nous avons faites, nous l'avons vu toujours augmenter de 20 à 70 milligrammes par litre, dès le premier jour de l'absorption du produit et se maintenir très élevé, tant qu'il

restait du thorium dans l'intestin. Seule, l'analyse détaillée de tous les éléments minéraux composant cet insoluble pourrait nous éclairer sur la nature des éléments dont le métabolisme est modifié sous l'influence du thorium.

Nous avions pris la précaution, lors du dosage de cet insoluble urinaire, de noter les quantités d'urines émises par vingt-quatre heures. Nous ne les avons pas indiquées dans nos tableaux pour ne pas les surcharger, mais ces quantités émises sont restées remarquablement régulières dans nos expériences, et les légères variations d'émission n'entachent pas d'erreur notable nos chiffres d'insoluble.

THORIUM ET DÉCALCIFICATION

Un élément était particulièrement intéressant à doser: le calcium, car il était nécessaire de savoir si nous ne produisions pas une décalcification, même légère, de l'organisme en introduisant dans celui-ci des quantités de thorium métal atteignant 1,50 et 2 grammes par jour. Il était peu probable que cela fût, car le thorium restant dans le tube digestif, son action sur le calcium ne pouvait être que très minime. Nous avons donc procédé à des dosages de calcium sanguin et urinaire chez des sujets ayant absorbé du thorium, et nous avons trouvé des chiffres normaux:

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

N° 23. — Ayant absorbé, pendant quatre jours consécutifs, 1,50 de thorium à l'état de formiate, on prélève 25 centimètres cubes de sang et le calcium est dosé dans le sang total, *après calcination.*

On trouve *0,160 par litre de sang.*

DEUXIÈME EXPÉRIENCE

N° 16. — Ayant absorbé, pendant quatre jours consécutifs, 1,50 de thorium à l'état de sulfate de thorium. On prélève 50 centimètres cubes de sang, et le calcium est dosé dans les mêmes conditions que précédemment.

On trouve *0,128 par litre de sang.*

Chez les mêmes sujets, on cherche le coefficient de déminéralisation et l'élimination du calcium par l'urine et nous avons les résultats suivants:

N° 23. Avant l'absorption de thorium..... 0,33
Après l'absorption de thorium..... 0.35

Coefficient de déminéralisation :

Calcium éliminé par 24 heures..... 0,465

N° 16. Avant l'absorption de thorium..... 0,31
Après l'absorption de thorium..... 0, 33

Coefficient de déminéralisation :

Calcium éliminé par 24 heures..... 0, 530

Ces chiffres normaux (le taux du calcium sanguin normal est 0,120 par litre et le coefficient de déminéralisation varie de 0,30 à 0,35) semblent donc écarter l'idée de décalcification possible par le thorium. Néanmoins, l'étude de ce chapitre pourrait être poussée plus loin en étudiant l'élimination du calcium par l'intestin, et surtout en suivant un plus long temps l'action du thorium sur le rapport des entrées et des sorties totales du calcium, en un mot, sur son métabolisme.

Passage du thorium dans la bile

On fait absorber dans la matinée, à trois malades, 1 gr. 50 de thorium à l'état de formiate. Le lendemain, à la même heure environ, le tube de Einhorn est introduit dans le duodénum de ces malades.

Chez l'un des malades, on obtient de la bile avant toute injection duodénale, puis on injecte de la solution de sulfate de magnésie à 33 o/o et on obtient à nouveau divers échantillons de bile.

Chez les deux autres malades, les échantillons de bile sont tous obtenus après injection de sulfate de magnésie.

On recherche, dans tous ces échantillons, la présence du thorium, et l'on n'arrive pas à en retrouver la moindre trace.

Passage du thorium dans l'urine après injection intraveineuse

Etant donné l'assez grande acidité des solutions de formiate de thorium, il a été difficile d'injecter des solutions de ce sel dans les veines du lapin sans le faire mourir. Les doses supportées sont assez minimes. Pour un lapin de 2 kgr. 150, nous sommes arrivés à injecter dans la veine de l'oreille 0 gr. 04 de formiate de thorium dissous dans 4ocentimètres cubes de sérum physiologique.

Une expérience semblable, répétée avec 0 gr. 10 de thorium

dilué dans 50 centimètres cubes de sérum physiologique, a fait mourir le lapin en trois heures.

Des dosages de thorium ont été faits dans les urines avant et après l'injection, et il n'a pas été trouvé la moindre trace de thorium dans les urines. Le formiate de thorium est complètement insolubilisé dès son contact avec le milieu alcalin sanguin, il ne passe pas le filtre rénal et probablement doit s'éliminer par l'intestin. Ceci vient nous expliquer pourquoi nous ne trouvons pour ainsi dire jamais de thorium dans les urines, malgré l'absorption par la bouche de quantités importantes de ce métal.

Recherche du thorium dans le sang

Nous avons, à quatre reprises différentes, essayé de trouver du thorium dans le sang circulant après en avoir fait prendre par la bouche des doses assez fortes atteignant 2 grammes de métal par vingt-quatre heures. Nos analyses ont porté sur 25 et 50 centimètres cubes de sang que nous avons analysés après calcination, et jamais nous n'avons pu déceler la moindre trace de thorium.

ÉTUDE DE L'ACTION « IN VITRO » DU THORIUM A L'ÉTAT DE FORMIATE ET A L'ÉTAT D'HYDRATE SUR LA FLORE MICROBIENNE

M. Frouin et Mlle Ledebt avaient essayé de cultiver le bacille pyocyanique (1) en présence de sulfate de thorium, essayant de remplacer le magnésium nécessaire à la production du pigment par le thorium. Moussali (2), à leur suite, fixa à 1/1000 le taux maximum de sulfate de thorium permettant la multiplication du bacille pyocyanique. Ce dernier auteur a aussi montré que le sulfate de thorium, ajouté à des milieux de culture à la dose de 1/5000, atténuait la virulence du bacille pyocyanique ; que ce même sel avait une action bactéricide très nette et très rapide au taux de 1/100 sur les bacilles de Flexner et de Shiga. A des doses moins élevées, le thorium conserve le même pouvoir antivirulent et antitoxique sur ces bacilles ; pouvoir qui peut être utilisé pour préparer des lapins immunisés. Parmi un certain nombre de terres rares essayées, Lanthane, Thorium, Yttrium, Erbium, c'est le thorium qui possède le pouvoir bactéricide le plus élevé. Il nous a paru intéressant de voir quelle serait l'action *in vitro* du formiate de thorium et de l'hydrate de thorium sur une bactérie voisine du Flexner et du Shiga, « le bactérium coli » isolé de l'intestin de diarrhéiques. Nous avons isolé trois souches de bactérium coli provenant de l'intestin de trois malades atteints de diarrhée.

Souche A. — Diarrhée chez un tuberculeux cavitaire.
Souche B. — Diarrhée chez un cirrhotique (éthylique).
Souche C. — Diarrhée chez un tuberculeux pleurétique.

Nous avons fait ensuite les expériences suivantes :

A. — **Action de l'hydrate de thorium**. — Les souches microbiennes ont été ensemencées dans 10 centimètres cubes de bouillon contenant 0,05 0,10 0,20 d'hydrate de thorium,

1. M. et Mlle Frouin *C. R. S. Biologie*, t. LXXII, p. 981,
2. Thèse Moussali, Nancy, 1919.

et après trente-six heures d'étuve on a examiné les cultures comparativement avec une culture témoin.

L'hydrate de thorium étant insoluble, nous avions pour seul but de voir si le rayonnement très faible de l'hydrate de thorium avait une action quelconque sur la vitalité, la morphologie et les propriétés chimiques du colibacille :

Vitalité. — Plus l'hydrate de thorium augmente, moins les cultures sont riches. Lorsque l'on étale sur gélose une anse de platine d'une dilution de la culture sur bouillon faite dans les conditions suivantes (une anse de platine de bouillon dans 10 centimètres cubes de sérum physiologique), et que l'on compte les colonies, on s'aperçoit que les trois tubes contiennent un nombre d'éléments microbiens variant approximativement dans les proportions suivantes :

Bouillon contenant hydrate de thorium 0,05....	80
Bouillon — 0,10....	50
Bouillon — 0,20....	10
Bouillon témoin.....	100

Une culture laissée en contact pendant huit jours avec 0 gr. 20 d'hydrate de thorium et repiquée en bouillon pousse normalement.

Production d'indol. — Nous avons regardé ensuite si l'action sur la production de l'indol était modifiée, et nous n'avons pas trouvé de modifications bien nettes. Pour la recherche de l'indol, nous avons employé la technique suivante qui nous permettait de faire un dosage approximatif de l'indol produit :

A 5 centimètres cubes de bouillon, on ajoute V gouttes de nitrite de potassium à 1/1000 et V gouttes d'acide sulfurique pur. On agite et on attend cinq minutes. On ajoute alors 1/2 centimètre cube d'alcool amylique, on agite très soigneusement pendant une minute et on laisse déposer : dix minutes après, on fait la lecture en comparant les anneaux d'alcool amylique qui surnagent et dont la couleur plus ou moins rouge correspond approximativement aux quantités d'indol contenues dans le tube. Dans le tube de bouillon contenant 0 gr. 20 d'hydrate de thorium, l'anneau est moins coloré, mais la diminution de coloration n'est pas en rapport avec la diminution des éléments microbiens.

Une culture de colibacille laissée pendant huit jours en contact avec 0 gr. 20 d'hydrate de thorium, puis repiquée en

bouillon, ne fournit plus que des traces d'indol en vingt-quatre heures d'étuve.

Morphologie et coloration. — Les caractères culturaux, la coloration par la méthode de Gram, l'aspect de la bactérie, sa mobilité, ne sont nullement modifiés, même après huit jours de contact avec l'hydrate de thorium. Les trois souches A, B et C nous ont donné sensiblement les mêmes résultats dans toute notre série d'expériences

B. — **Action du formiate de thorium.** — Le formiate de thorium étant un sel très hydrolysable, sa solution en milieu aqueux est nettement acide. Nous avons, dans le début de ce travail, indiqué que la solution à 10 o/o possède, à 15°, une acidité correspondant environ à l'acidité d'une solution demi-normale.

Si nous voulions donc rechercher l'action du thorium sur les souches de colibacille que nous avions isolées, il était nécessaire de voir quelle part revenait à l'ion H-COO et à l'ion thorium. Nous avons donc toujours mené des expériences parallèlement avec l'acide formique et avec le formiate de thorium.

Nous avons fait une solution d'acide formique dont l'acidité correspondait exactement à l'acidité de la solution de formiate de thorium à 5 o/o, et nous avons cherché le taux minimum de ces deux solutions permettant au colibacille de vivre; l'influence de ces solutions sur la propriété indologène et la morphologie de ces mêmes microbes. Nous donnons ci-dessous notre façon d'opérer :

Nous avons expérimenté sur des cultures fraîches de douze heures émulsionnées dans du sérum physiologique. A ces émulsions nous ajoutions des taux décroissants de formiate de thorium et d'acide formique. Le tout était mis à l'étuve à 37° pendant un temps déterminé, puis les émulsions étaient repiquées en bouillon. Au bout de douze heures d'étuve, on examinait ces cultures au point de vue de leur vitalité de la production de l'indol de la morphologie et de la coloration des microbes. Voici les résultats obtenus :

Vitalité. — *Acide formique.* — Il se produit des agglutinations jusqu'au taux de 1/1500 en cinq heures d'étuve. Les microbes sont tués en cinq heures d'étuve jusqu'au taux de 1/5000, c'est-à-dire que ces émulsions repiquées en bouillon ne donnent aucune culture après dix-huit heures d'étuve.

Formiate de thorium. — Il se produit des agglutinations en cinq heures d'étuve jusqu'au taux de 1/5000. Entre le 1/5000 et le

1/15000, il ne se produit plus d'agglutination. A partir du 1/20000 jusqu'au 1/100000, il se reproduit à nouveau des agglutinations extrêmement nettes.

Nous nous réservons d'étudier plus à fond cette propriété fort curieuse des sels de thorium qui manifestent un pouvoir agglutinant jusqu'au 1/5000 puis au dessus du 1/20000 sans en manifester aux taux intermédiaires. Pour le moment, nous n'avons pas essayé d'agglutiner les microbes à des taux supérieurs au 1/100000. *Les microbes sont tués jusqu'au taux de 1/20000* en une heure d'étuve.

Au taux de 1/100000, les microbes sont bien agglutinés comme nous l'avons dit plus haut, mais ils ne sont pas tués, et en ensemençant le culot d'agglutination en bouillon, on obtient en dix-huit heures une culture absolument normale.

Production d'indol.— A. *Formique et formiate de thorium.* — Nous n'avons pas pu dissocier la vitalité des propriétés indologènes du colibacille ; autrement dit, si le colibacille pousse, il produit toujours de l'indol et dans des proportions identiques au témoin.

Morphologie. — *A. Formique et formiate de thorium.* — La morphologie, les caractères culturaux, les affinités tinctoriales ne paraissent pas modifiés, lorsque nous étudions des cultures de microbes ayant été en contact avec les solutions à taux limite (c'est-à-dire au 1/20000).

Cette série d'expériences nous démontre que le thorium à l'état de formiate est extrêmement bactéricide pour le colibacille. Il le tue en effet au taux de 1/20000 en une heure d'étuve. *In vitro*, nous ne sommes pas arrivés à prouver que le thorium avait une action sur la fonction indologène du colibacille ni qu'il modifiât la morphologie ou les caractères culturaux et tinctoriaux du colibacille sans le tuer.

Il est évident d'autre part que la propriété bactéricide du thorium ne s'est exercée dans nos expériences qu'en milieu acide, mais nous avons vu que l'acide formique seul était bien moins bactéricide que le thorium. D'autre part, le thorium étant destiné à agir dans le milieu intestinal qui est légèrement acide, nous nous trouverons donc, *in vivo*, dans des conditions comparables à celles que nous avons réalisées *in vitro*, tout au moins pour ce qui regarde la réaction. D'ailleurs, lorsque le formiate de thorium manifeste sa propriété bactéricide en solution à 1/20000, l'acidité de cette solution extrêmement faible est comparable à l'acidité d'une solution 0,00025 normale.

ETUDE DE L'ACTION IN VIVO DE L'HYDRATE ET DU FORMIATE DE THORIUM SUR LA FLORE INTESTINALE

Cette étude est extrêmement compliquée, car pour être précise elle nécessiterait l'isolement d'un grand nombre d'espèces microbiennes rencontrées dans l'intestin. Nous n'avons pu ici que l'ébaucher et nous avons voulu voir quelles étaient les grandes modifications que pouvaient produire les sels de thorium dans l'intestin, modifications qui correspondaient toujours à une amélioration, et même à une guérison, de l'état diarrhéique.

Nous nous sommes cantonnés : 1° dans l'examen sur lame après coloration par le Gram ; 2° dans l'examen des cultures de selles sur gélose inclinée ensemencée par la méthode de l'Institut Pasteur des stries successives, méthode qui permet l'isolement de quelques espèces microbiennes et en particulier du colibacille dont nous avons examiné le pouvoir productif d'indol avant et après traitement ; 3° dans la culture des anaérobies sur gélose Veillon ; 4° enfin, nous avons étudié l'élimination de l'indoxyle et du rouge scatolique par les urines. On sait que depuis longtemps l'attention a été attirée sur l'excrétion plus abondante de l'indoxyle dans les envahissements bactériens du tube digestif et dans le renforcement des phénomènes putréfactifs. L'indoxyle serait donc un témoin, sinon une mesure, de putréfaction intestinale ; car il existe des relations certaines entre la décomposition des albuminoïdes par les bactéries de l'intestin et l'indoxylurie, et comme aucune autre cause endogène d'indoxylurie n'a pu être établie authentiquement, ce test de l'infection intestinale reste valable (1).

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

Mad. Rey... Avant de mettre la malade au traitement, on examine les selles.

Sur lame. — La coloration au Gram montre une répartition à

1. *Dictionnaire Richet.* Indol.

peu près égale entre la flore Gram négatif et Gram positif. On constate aussi la présence de très nombreux kystes de Lamblia dont beaucoup sont vides, et aussi de quelques Lamblia en train de s'enkyster

Culture sur gélose. — On arrive à isoler des colibacilles et des entérocoques. On remarque plutôt une abondance plus grande de colibacilles.

Examen des urines. — La réaction de l'indoxyle est extrêmement positive ainsi que celle du rouge scatolique. La malade mise au traitement pendant huit jours voit ses selles redevenir moulées et au dixième jour on refait un examen complet.

Sur lame. — La flore Gram positif prend plus d'importance et on compte bien plus d'entérocoques que de colibacilles.

Examen des urines. — Indoxyle et rouge scatolique ont disparu complètement.

Après avoir abandonné le traitement pendant dix jours environ, ce qui avait permis à la diarrhée de se réinstaller, les douleurs de ventre reviennent. La malade n'a toujours qu'une selle par jour le matin, mais ces selles sont nettement diarrhéiques. On la remet au traitement et une dizaine de jours après on obtient à nouveau une selle moulée par jour. On fait à nouveau les trois examens qui donnent les résultats suivants :

Sur lame. — Même rapport que précédemment entre la flore Gram positif et la flore Gram négatif. Toujours une grande quantité de kystes de Lamblia.

Culture sur gélose. — Le colibacille est redevenu plus envahissant qu'au dernier examen et l'entérocoque a plus ou moins disparu.

Examen des urines. — Complètement négatif au point de vue indoxyle et rouge scatolique.

Ici, malgré un traitement prolongé, on n'est pas arrivé à débarrasser la malade des kystes de Lamblia qui sont par milliers dans son intestin, mais l'état de la flore associée s'est certainement modifiée heureusement, car dans le moment où la malade voyait son état intestinal s'améliorer (une selle par jour, disparition des coliques) nous constations la disparition de l'indoxyle et du rouge scatolique dans les urines.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE

M. X... nº 3. (cirrhotique). — A une diarrhée profuse (5 à 6 selles par jour). On le met à 1,50 de thorium par jour pendant douze jours et on examine selles et urines.

Nous donnons ci- dessous le détail des examens :

1° *Examen des selles avant traitement*

Sur lame. — Flore à Gram négatif très dominante.

Culture sur gélose. — Coli et entérocoque avec énorme prépon-

dérance du coli. Le coli, repiqué sur bouillon, donne de grandes quantités d'indol.

Urines. — Présence de grandes quantités de rouge scatolique et d'indoxyle urinaire.

2° *Examen des selles après neuf jours de traitement*

Celles-ci sont très améliorées comme aspect.

Sur lame. — Flore à Gram positif dominante.

Culture sur gélose. — On compte environ 1 colonie de coli pour 50 colonies d'entérocoques. Le coli, repiqué sur bouillon, ne produit plus d'indol en vingt-quatre heures d'étuve.

Urine. — Rouge scatolique existe encore en proportion notable. L'indoxyle est disparu.

3° *Examen des selles vingt jours après le début du traitement*

Les selles sont normales, le malade va bien.

Sur lame. — La flore à Gram négatif est redevenue très prépondérante.

Sur gélose. — Les colonies de colibacilles sont beaucoup plus nombreuses que celles de l'entérocoque et d'un diplobacille à Gram positif qui a fait son apparition. Mais le coli, repiqué en bouillon, ne produit toujours pas d'indol.

Examen des urines. — Indoxyle et rouge scatolique disparus.

TROISIÈME EXPÉRIENCE

Mad. Dev... Diarrhée remontant à trois ans. Soignée pendant trois semaines à raison de 1 gr. 50, puis de de 0 gr. 75 thorium par jour.

Examen avant traitement

Sur lame. — Flore à Gram négatif prépondérante.

Culture sur gélose. — Colonie de colibacilles presque seules. Toutes autres espèces microbiennes semblent être étouffées par le coli. Le coli repiqué en bouillon donne de l'indol.

Urine. — Présence de traces de rouge scatolique et de beaucoup d'indoxyle.

Examen huit jours après

Les selles sont mieux, la diarrhée est jugulée. Les examens sur lame, et les cultures ne montrent pas de modification ; seule, l'indoxyle a disparu de l'urine et il ne reste plus que des traces de rouge scatolique.

Examen un mois après

Les selles sont normales et moulées, une selle par jour.

On ne note pas de modification dans les examens sur lame et

l'examen des cultures. Le colibacille, repiqué en bouillon, donne toujours de l'indol mais moins rapidement. Cependant l'indoxyle et le rouge scatolique sont disparus de l'urine.

QUATRIÈME EXPÉRIENCE

N° 13. — Cirrhose éthylique, diarrhée profuse (14 selles liquides par jour.) On met le malade à 1 gr. 50 de thorium par jour.

Examen avant traitement

Sur lame. — Flore à Gram positif et Gram négatif à peu près égale.

Culture. — Presque uniquement du coli donnant de l'indol.

Urine. — Présence d'indoxyle. Absence de rouge scatolique.

Après trois jours de traitement

Le selles sont déjà très améliorées.

Sur lame. — Même aspect.

Culture. — Beaucoup moins de colibacille, qui,repiqué, ne donne pas d'indol après vingt-quatre heures.

Culture sur Veillon. — Présence d'une grande quantité d'anaérobies facultatifs avec quelques colonies de perfringens.

Urine. — Présence d'indoxyle et de rouge scatolique.

Examen après six jours de traitement

Le malade est guéri de sa diarrhée.

Sur lame. — Pas de modification des flores Gram positif et négatif.

Culture. — On obtient presque uniquement du coli qui ne produit toujours pas d'indol sur bouillon.

Culture sur Veillon. — Même aspect que précédemment.

Urine. — Disparition complète de l'indoxyle et du rouge scatolique.

CINQUIÈME EXPÉRIENCE

M. H..., tuberculeux. Diarrhée depuis huit jours (5 à 6 selles complètement liquides par jour). Traité par 1 gr. 50 de thorium par jour sous forme d'hydrate de thorium.

Examen avant traitement

Sur lame. — Flore à Gram positif développée. Egale environ au quart de la flore à Gram négatif.

Culture sur gélose. — Présence de coli et d'un petit diplobacille à Gram positif. Le coli, repiqué, donne de *l'indol*.

Culture sur gélose Veillon. — Présence d'une grande quantité de colonies de microbes anaérobies facultatifs. Au bout de quarante-huit heures seulement, on voit apparaître d'assez nombreuses colonies de perfringens.

Urine. — Présence d'une grande quantité d'indoxyle. Pas de rouge scatolique.

Examen après cinq jours de traitement

Le malade a toujours une selle liquide par jour. On change le traitement et on donne au malade la même quantité de thorium mais à l'état de formiate.

Examen après huit jours de traitement

Sur lame. — La flore Gram positif est toujours développée et égale au quart environ de la flore Gram négatif.

Culture sur gélose. — On retrouve les mêmes éléments microbiens et dans les mêmes proportions. Le coli, repiqué sur bouillon, ne donne presque plus d'indol.

Culture sur gélose Veillon. — La flore anaérobie a nettement diminué.

Urine. — L'indoxyle ne se trouve plus qu'à l'état de traces. Absence de rouge scatolique.

Examen après dix jours de traitement

Sur lame. — Les flores Gram positif et négatif n'ont pas changé.

Culture sur gélose. — Toujours les mêmes éléments microbiens, dans les mêmes proportions. Le colibacille ne donne plus d'indol en vingt-quatre heures.

Urine. — L'indoxylurie a pour ainsi dire disparu.

Interprétation des expériences

La proportion des bactéries à Gram positif et à Gram négatif ne varie quelquefois pas, d'autres fois on voit, soit la flore Gram positif, soit la flore Gram négatif prendre le dessus, bien que dans tous les cas la diarrhée ait cessé.

Les cultures en stries sur gélose confirment les examens sur lames, et l'on voit tantôt la flore colibacille prendre le dessus ou diminuer dans de très fortes proportions au moment de l'amélioration de l'état intestinal. Nous n'avons pas pu constater non plus de différences sensibles dans les cultures d'anaérobies faites sur gélose Veillon ; avant et après cessation de la diarrhée, nous avons toujours retrouvé sensiblement le même nombre

d'éléments et le même aspect de la culture. Comme néanmoins, nous avons toujours constaté cliniquement des améliorations de la diarrhée, cela tend à prouver que les signes culturaux et morphologiques des bactéries extraites de l'intestin n'ont pas une grande valeur.

Deux faits seuls ont paru se reproduire avec une certaine régularité dans les cinq observations que nous donnons :

1° Le colibacille isolé au début du traitement donnait facilement de l'indol en vingt-quatre heures sur bouillon. Au moment de l'amélioration, le colibacille isolé ne produit que peu ou même pas d'indol dans les mêmes conditions de culture.

2° L'apparition d'indoxyle dans les urines en quantités très notables a toujours été constatée dans les états infectieux intestinaux. Au moment de la guérison, l'indoxyle a toujours disparu. L'apparition du rouge scatolique est beaucoup moins nette dans les états infectieux intestinaux, mais nous n'avons pas constaté sa présence, dans les urines des malades guéris de leur diarrhée.

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES DANS LES INFECTIONS INTESTINALES

L'élimination presque exclusivement intestinale du thorium sous quelque forme de sel que ce soit, et les résultats thérapeutiques dûment constatés antérieurement nous incitèrent à pousser plus loin l'étude de ce métal dans les infections intestinales de toutes origines. L'inocuité complète de ces sels nous permettant de les administrer aussi bien à des nourrissons, des enfants ou des adultes, nous avions devant nous un vaste champ d'expérimentation clinique et nous allions pouvoir ainsi compléter cette étude, amorcée déjà par Frouin et ses collaborateurs, continuée par nous-même et Fenestre en 1917. Nous rappellerons brièvement les résultats obtenus antérieurement avant de passer à l'énumération brève des nombreuses observations que nous avons pu recueillir dans les services de MM. les professeurs Marfan et Carnot.

La première action thérapeutique des sels de thorium a été démontrée par Frouin et Roudsky en 1914 dans une belle expérience faite sur 4 singes (genre Cynomolgus) auxquels ont fait ingérer des cultures de choléra; deux de ces singes absorbent (l'un six heures, l'autre douze heures après) 40 centimètres cubes d'une solution de thorium à 2 o/o. Les témoins n'ayant pas absorbé de thorium meurent, les deux autres survivent. L'action antiseptique, antitoxique, antibactérienne des sels de thorium *in vivo* était démontrée. Trois ans plus tard, en collaboration avec Fenestre, nous avons étudié l'action du sulfate de thorium dans 30 cas de thyphoïde ou de parathyphoïde avec hémoculture positive et symptômes intestinaux diarrhéiques accusés. On a toujours constaté, dès la prise du thorium, un amendement de ces symptômes et une baisse de température en lysis plus rapide que la baisse classique. En général, partie de 39, la température atteignait 37 en trois à huit jours après la prise de thorium qui commençaitau cours du premier ou dès

le début du second septenaire. De bons résultats avaient été aussi obtenus dans plusieurs cas d'entérite aiguë à allure dysentérique et avec forte température.

Nous résolûmes d'étendre notre étude clinique à des cas divers, à étiologie variée, et, comme on le verra dans les observations qui suivent, nous nous sommes attaqués à deux types de diarrhées particulièrement profuses et tenaces : la diarrhée des cirrhotiques et la diarrhée des tuberculeux. Nous avons étudié avec soin, par examen direct, et par culture les flores microbiennes dans ces cas de diarrhée.

Comme on l'a vu dans le chapitre précédent, où nous avons traité plus particulièrement le point de vue bactériologique, nous ne sommes pas arrivés à tirer une conclusion nette de l'action du thorium sur ces flores *in vivo*, tout au moins au point de vue des modifications de forme ou de l'activité culturale sur milieu artificiel, mais ce qui est certain c'est que l'élaboration des toxines microbiennes intestinales paraît être enrayée et que l'on constate cliniquement des améliorations nettes dans tous les états diarrhéiques paraissant dus à des infections microbiennes.

OBSERVATION I

Mme L. F..., 65 ans. Entrée le 15 mai. Néoplasme de l'estomac. Diarrhée profuse pendant quinze jours. Des traitements divers sont essayés (SO^4Mg en purgation, elixir parégorique, bismuth. diascordium). Elle est à un régime très sévère (purée et lait). On ne constate aucune rémission dans la diarrhée. On la met au formiate de thorium, 0 gr. 90 par jour (3 comprimés de 0 gr. 30 de formiate de thorium), et ceci pendant trois jours. Dès la première journée de traitement, la malade passe de 12 selles à 3 selles par jour. Le lendemain, une selle, le quatrième jour, on est obligé de lui donner un lavement pour la faire évacuer. Puis, à partir de ce moment, ayant pris en out 2 gr. 70 de thorium, les fonctions intestinales sont normalement rétablies. La mort se produit quinze jours après, pour une cause extérieure à son fonctionnement intestinal (Service Carnot).

OBSERVATION II

Mme V..., 68 ans, entrée le 22 mai. Néoplasme de l'estomac. Diarrhée profuse. Les matières complètement liquides. Malgré un régimes trict et un traitement au calomel 0 gr. 02 qu'elle prend pen-

dant quatre jours, à raison d'un paquet par jour, la diarrhée ne cesse pas. On la met au formiate de thorium, à raison de 0 gr. 90 par jour pendant trois jours. L'amélioration est constatée dès la première absorption de thorium ; les selles sont normales le troisième jour et restent telles jusqu'à la mort qui se produit par cachexie cancéreuse une vingtaine de jours après (service Carnot).

OBSERVATION III

M. Def..., 45 ans. Tuberculeux cavitaire avec B. K. positif dans les crachats. Diarrhée complètement liquide (8 selles par jour depuis deux jours). On fait observer 3 grammes de formiate de thorium par jour en 10 comprimés. La diarrhée est complètement jugulée en quarante huit heures (Service Carnot).

OBSERVATION IV

M. X..., 65 ans. Emphysémateux. Pas de B. K. dans les crachats. Diarrhée forte (8 à 10 selles liquides par jour depuis trois jours). On donne 3 grammes de formiate de thorium par jour dans les mêmes conditions que précédemment, et au bout du deuxième jour, la diarrhée est complètement arrêtée (Service Carnot).

OBSERVATION V

M. Rad..., 25 ans. Entré à l'hôpital pour abcès à staphylocoques avec température. Fait de la septicémie. Traité avec de la septicémine et des vaccins staphylococciques. La température tombe, mais il est pris d'une diarrhée très forte (12 selles par jour). Ses aliments ingérés (macaroni, pommes de terre) traversent très rapidement le tube digestif et sont rendus sans être digérés. La température monte à 39 degrés. Il n'y a pas de sang dans les selles. On fait absorber au malade 1,20 de formiate de thorium par jour (4 comprimés). Le lendemain de cette absorption, la température tombe à 37 degrés ; en trois jours, les selles deviennent moulées et le malade sort guéri. (Service Carnot).

OBSERVATION VI

M. Gui..., 56 ans. A eu une hémiplégie droite avec aphasie il y a deux ans, vraisemblablement suite de lésions cardiaques. Entre le 26 juin avec des signes de bronchite chronique bilatérale. Expectoration abondante où l'on ne trouve pas de B. K. Le malade avait une diarrhée très prononcée depuis six mois (12 à 15 selles par jour).

Selles pâteuses, jaune ocre, sans odeur spéciale.

Le 28 juin, il prend 0,60 de formiate de thorium (2 comprimés). Pour la première fois depuis six mois, il n'a plus que 2 selles.

Le 29 juin, il ne prend pas de thorium. Il a déjà 5 selles à 10 heures du matin. On lui redonne à midi 0,60 de formiate de thorium, il n'a plus de selles l'après-midi.

Le 30 juin, il ne prend aucun médicament, et sa diarrhée recommence aussitôt (5 à 6 selles dans la journée).

On le met alors au régime de 1,20 de produit par jour, tous les deux jours. Il n'a pas de diarrhée le jour où il prend le thorium, mais sa diarrhée reprend le jour où il n'en absorbe pas. L'effet immédiat du thorium est ici très net. Malheureusement, le malade sort de l'hôpital (Service Carnot).

OBSERVATION VII

M. Bad..., Infirmier, 30 ans. Grosse aérogastrie. Petite aérocolie. Diarrhée depuis quelques jours allant en augmentant. Puis brusquement diarrhée violente (12 selles dans la journée). La diarrhée est arrêtée net dans la journée avec 1,20 de produit (4 comprimés) (Service Carnot).

OBSERVATION VIII

M. Ros..., 28 ans. Entré le 30 juin pour tuberculose confirmée B. K. dans les crachats. A eu des hémoptysies il y a trois semaines. Très amaigri, pas de diarrhée.

Après cinq jours d'hospitalisation, il est pris d'une diarrhée profuse, au point qu'il perd ses matières en allant au W. C. De minuit à 9 heures du matin, il a eu 12 selles grumeleuses et liquides jaune clair. Douleurs violentes dans le bas-ventre. Il prend 0,60 de thorium à 9 heure et 0,60 à 3 heure. Il a une selle mastic à 2 heure; plus aucune selle jusqu'au lendemain matin. Le lendemain, il a une selle normale. On lui redonne 0,60 par jour pendant deux jours, et son élimination intestinale reste normale, bien qu'ayant repris un régime complet (Service Carnot).

OBSERVATION IX

M. Yuro..., 53 ans. Entré le 22 mai pour tuberculose avec syndrome caverneux et B. K. dans les crachats. Il ne peut pas supporter le lait qui lui donne des coliques et de la diarrhée. On le met au régime (potage maigre, viande, légumes et pâtes). Néanmoins, au bout de trois jours, il est pris de diarrhée très profuse au point qu'il perdait

ses matières dans son lit. Les aliments sont rendus non digérés dans les matières, tels qu'ils ont été absorbés. On lui donne 1,80 de thorium (6 comprimés) par jour pendant trois jours. Dès le premier jour, il a une selle mastic. Les selles sont normales le troisième jour. Le quatrième jour, il ne prend plus le médicament, et immédiatement la diarrhée reprend à raison de 10 selles par jour. Le soir, il reprend 0,60 de thorium et n'a plus qu'une selle la nuit et une le matin. On lui redonne alors 1,80 de thorium pendant trois jours et il peut manger (viande, fruits, légumes verts) sans voir réapparaître sa diarrhée (Service Carnot).

OBSERVATION X

M. Belh..., 35 ans. Entre le 17 juillet. Tuberculeux cavitaire bilatéral. B. K. nombreux dans les crachats. Laryngite. Tumeur blanche au genou plâtrée depuis neuf ans. Diarrhée profuse avec aliments non digérés durant depuis huit jours. Matières complètement liquides. On le met au thorium le 26 juillet, d'abord à 1.20, puis 1,50, puis 2,40, puis 3,00 par jour. L'amélioration se fait à peine sentir. On le met alors à 3,60 par jour. Au bout du huitième jour de ce traitement intensif, les selles, qui étaient devenues pâteuses, deviennent complètement moulées. On cesse le traitement pendant vingt-quatre heures, et immédiatement la diarrhée reprend. On recommence le lendemain à donner 3,60 de thorium et la diarrhée cesse immédiatement. Au bout de quarante-huit heures, on essaie d'interrrompre à nouveau le traitement, les selles deviennent alors plus liquides, et l'on est obligé de reprendre le traitement intensif de 3,60 par jour pour obtenir des selles moulées. Le malade sort de l'hôpital à ce moment (Service Carnot).

OBSERVATION XI

M. Dro..., 45 ans. Entre à l'hôpital le 1er juillet avec une grosse ascite. Début il y a un mois et demi par une crise de diarrhée (6 selles par jour). On a constaté une fois du sang dans les selles, mais le malade a des hémorroïdes qui peuvent expliquer cette présence. L'abdomen augmente progressivement de volume, et en quinze jours atteint un volume assez considérable.

Actuellement, malade amaigri, teint subictérique avec varicosités. Présence d'une ascite volumineuse. Circulation collatérale développée. Œdème des membres inférieurs. Foie non perceptible, matité splénique étendue. Tachycardie. Râles de congestion. Matité des bases. Digestion bonne mais diarrhée persistante. En résumé, on se trouve devant une ascite d'origine hépatique. On constate la

présence d'acides biliaires et l'absence de pigments biliaires dans l'urine. On le ponctionne le 10 juillet (10 litres).

On le met au thorium pendant huit jours à raison de 1,20 par jour ; malgré le traitement, la diarrhée reste profuse à tel point que le malade perd ses selles dans le lit et qu'il est impossible de le mettre sur un bassin. On augmente la dose de thorium à 3,00 par jour. Après deux jours de traitement, on constate une amélioration. On augmente la dose à 3,60 par jour. L'état général, qui était extrêmement mauvais, devient meilleur de jour en jour et en huit jours les selles normales et moulées réapparaissent (Régime pâte et purée). L'ascite ne se reforme pas et le malade sort en très bon état quinze jours après le début du traitement sans que la diarrhée soit réapparue, et alors que le traitement au thorium était arrêté depuis huit jours (Service Carnot).

OBSERVATION XII

Emile Del..., un an. Entre mourant le 21 septembre pour une diarrhée formidable depuis huit jours (selles vertes). (A sa naissance, a été nourri trois semaines au sein, puis a été nourri au lait Gallia ; actuellement, 5 repas dont 4 biberons.) *A eu trois frères morts de choléra infantile.* On le met à la diète hydrique et à l'huile camphrée en injection. Après vingt-quatre heures de diète hydrique, on le met au formiate de thorium pendant six jours, à raison de 0,60 le premier jour, 0,90 le deuxième jour, et enfin 1,20 par jour. Diarrhée s'atténue dès le lendemain du traitement, on voit 3 selles mélangées par jour. L'enfant est pris, au cours du traitement, de convulsions. On donne un lavement chaud avec jaune d'œuf, chloral et antipyrine. Le sixième jour, les selles sont jaunes, normales, à raison de trois par jour. On arrête le thorium et l'enfant sort guéri quatre jours après (Service Marfan).

OBSERVATION XIII

Gisèle M..., 8 mois. Entre le 5 septembre avec une forte diarrhée depuis quinze jours qui résiste à l'administration d'eau de riz. Elle a été nourrie au biberon dès sa naissance (lait Maggi); actuellement, elle a 3 biberons de 150 grammes de lait et 2 biberons de 150 grammes de farine lactée. Le jour de son entrée, elle a trois selles mélangées mais vertes. Elle a des signes de déshydratation (persistance du pli cutané, fontanelle déprimée). Les deux premiers jours, on la met à la diète hydrique. Le deuxième jour après son entrée, on la met au formiate de thorium 0,60 par jour, puis 1,20. L'alimentation est reprise lentement avec des biberons ainsi com-

posés : Pour le premier jour (babeurre 30 grammes. Eau de chaux 30. Eau bouillie 60), 7 biberons par jour. On augmente ensuite les quantités de babeurre qui passent successivement à 60-90 grammes puis on emploie du babeurre pur. Ce que l'on appelle le babeurre pur est une mixture obtenue en mêlant 400 grammes de babeurre pâteux avec 600 grammes d'eau). Puis lentement, on remplace le babeurre du biberon par une cuillerée à café, à dessert, à bouche, de lait condensé Gallia.

Le traitement au thorium avait été commencé le 6. Et dès le lendemain, les selles s'améliorent. Le 11, la malade a trois selles jaunes normales par jour. Son poids est passé en huit jours de 5 k. 850 à 6 k. 270. Elle sort guérie le 14 septembre (Service Marfan).

OBSERVATION XIV

Roger Ch..., 3 mois. Entre le 9 septembre ayant six selles vertes liquides quotidiennes. Cet état diarrhéique dure depuis une semaine environ malgré l'administration d'eau de riz et une diète presque absolue. On le met à la diète hydrique, et dès le deuxième jour, on lui fait absorber 0,60 de formiate de thorium, puis 1,20 par jour pendant quatre jours. Dès le surlendemain, on recommence à faire des biberons avec 60 grammes de babeurre pour arriver très rapidement à la composition normale des biberons.

L'enfant a commencé à prendre du thorium le 10 septembre, et dans la journée déjà l'état diarrhéique s'améliore, on constate 5 selles d'aspect meilleur, le 11, il a trois selles mélangées, le 13, il a deux selles jaunes normales. L'enfant sort le 17 ayant l'alimentation normale avec un bon état intestinal (Service Marfan).

OBSERVATION XV

Raymond D..., âgé de 8 mois. Entre le 7 novembre 1924 avec un très mauvais état général. L'enfant a une diarrhée très fétide durant depuis un mois (5 à 6 selles par jour). De temps à autre, il fait une poussée diarrhéique plus intense, et sa température monte à 39 degrés. On le met aux biberons avec babeurre et eau de chaux et on lui administre la potion bismuthée (sirop de Ratanhia 45. Sirop diacode 30. Sous-nitrate de bismuth 1. Julep gommeux 40. Eau qs. pour 120 centimètres cubes). Malgré ce traitement, il reste avec des selles diarrhéiques ou mucogrumeleuses (3 ou 4 par jour) jusqu'au 11 janvier. L'état général s'étant néanmoins un peu amélioré, on l'envoie en convalescence à la campagne où, très rapidement, l'alimentation ayant été moins bien surveillée, la diarrhée reprend intense. L'enfant revient dans le service mourant. Il a cinq selles

jaunes liquides et fétides par jour. On fait à ce moment le diagnostic de diarrhée cholériforme et de broncho-pneumonie attrapée sans doute pendant les déplacements. On le met immédiatement au formiate de thorium à raison de 0,90 par jour tout en lui donnant néanmoins une alimentation assez substantielle pour le soutenir, car l'enfant ne pourrait supporter de diète hydrique.

Au bout de cinq jours de traitement, l'enfant a 4 selles jaunes non liquides et non fétides. Le sixième jour, il n'a plus que 3 selles jaunes normales, sans odeur. On a continué néanmoins la médication au thorium pendant quelques jours. Le poids de l'enfant est remonté en quinze jours, pendant son dernier séjour à l'hôpital, de 5.400 à 6.100 grammes qui est son poids normal. L'enfant sort guéri (Service Marfan).

OBSERVATION XVI

Robert B..., âgé de 7 mois. Entre le 1er octobre avec 5 selles vertes liquides. La diarrhée dure depuis une semaine environ. On le met à la diète hydrique pendant deux jours, puis au babeurre, et on lui administre, dès le lendemain de son entrée, 6 grammes d'hydrate de thorium par jour, mis dans son biberon. En quatre jours, on obtient les deux selles jaunes normales (Service Marfan).

OBSERVATION XVII

Ginette B..., âgée de 21 mois. Entre le 1er juillet pour diarrhée persistante depuis quinze jours (4 selles très liquides par jour) et température constamment entre 38°5 et 39 degrés. La diarrhée est jaune, très liquide. La cutiréaction est positive. L'enfant digère mal et vomit fréquemment. On lui donne une alimentation mixte (babeurre et lait) et on lui fait absorber, dès le deuxième jour, 4 gr. d'hydrate de thorium par jour. La température tombe à 37 degrés et l'on obtient 3 selles jaunes normales en quarante-huit heures de traitement. L'enfant a pris du thorium pendant cinq jours. Elle sort guérie (Service Marfan).

OBSERVATION XVIII

Mireille J..., âgée de 18 mois. Entrée au mois de juillet à l'hôpital pour diarrhée chronique durant depuis trois mois. Elle a 4 selles par jour, toujours semi-liquides ou liquides, souvent glaireuses et teintées de rose par un peu de sang. Elle a une courbe de poids

irrégulière. Elle a déjà fait un séjour à l'hôpital pour diarrhée persistante de janvier à mars 1924. En résumé, c'est un enfant dont l'état intestinal n'a jamais eté bon depuis plus de huit mois. Des analyses nombreuses ont éliminé le diagnostic de dysenterie amibienne ou bacillaire. Tous les médicaments antidiarrhéiques ont été essayés sans succès (bismuth, tannin, charbon, silicates etc.).

Dès son entrée, on lui fait absorber 4 grammes d'hydrate de thorium par jour. Le lendemain, on obtient des selles demi-liquides ; le troisième jour, les selles sont solides, le quatrième jour, selles très consistantes d'aspect absolument normal. Elle a pris du thorium pendant cinq jours. Elle est sortie sept jours après la cessation du traitement ayant un état intestinal excellent. Résultat qui n'avait pu être obtenu en huit mois (Service Marfan).

OBSERVATION XIX

Huguette P..., 1 an. Entrée le 17 juin pour diarrhée persistant depuis plus d'une semaine, avec température oscillant entre 39 et 38 degrés, malgré la suppression totale du lait et l'administration de bouillies et d'eau de chaux. A son entrée, l'enfant a 6 selles jaunes liquides et fétides, d'aspect muqueux. La température est à 38°5. La cutiréaction est négative. L'enfant vomit. On la met à la diète hydrique, puis au babeurre et à l'eau de chaux. Malgré le régime sévère, l'enfant reste avec 5 à 6 selles jaunes liquides et fétides. On décide alors de la mettre à l'hydrate de thorium à raison de 6 gr. par jour. Au bout de deux jours de traitement, les selles changent de couleur, elles deviennent noirâtres et perdent leur fétidité. Le troisième jour, les selles sont muco-grumeleuses. Le cinquième jour, on obtient enfin trois selles jaunes normales (Service Marfan).

OBSERVATION XX

Joseph S..., 8 mois. Entrée le 9 août. Vient de la crèche avec une diarrhée cholériforme et une température de 40°6. Facies toxique. Fontanelles déprimées. Abattement extrême. Respiration irrégulière. Pouls à peine perceptible. Il n'y a pas de vomissements.

On la met immédiatement au babeurre (150 gr. par biberon) et 3 grammes d'hydrate de thorium par jour. Le lendemain, le facies est meilleur ; la diarrhée s'amende et en trois jours de traitement on obtient les trois selles jaunes normales par jour (Service Marfan).

OBSERVATION XXI

Edouard Fern..., deux mois et demi. Entre à l'hopital pour une diarrhée verte muco-grumeleuse persistant depuis quelques jours. Le faciès n'est pas toxique. Il n'y a pas de vomissements. On lui fait le traitement, à raison de 3 grammes d'hydrate de thorium par jour pendant quatre jours. On obtient en quarante-huit heures des selles grumeleuses d'aspect normal. (Service Marfan).

OBSERVATION XXII

Marcel Mat..., trois mois et demi. Entre à l'hôpital pour diarrhée persistante depuis une semaine avec nombreuses selles liquides vertes (5 à 6 par jour). Le traitement de 3 grammes d'hydrate de thorium par jour pendant quatre jours ramène tout à la normale. Les selles sont jaunes et de bon aspect dès la quarante-huitième heure (Service Marfan).

OBSERVATION XXIII

Mer. Dev. — Agée de 23 ans. Vient consulter pour une diarrhée persistante datant de trois ans et demi. La malade n'a plus de selles moulées depuis cette date, et de temps à autre, tous les deux mois environ, elle a une crise plus aiguë de deux ou trois jours pendant laquelle elle a une vingtaine de selles par jour. Il n'y a ni glaires ni sang dans les selles. La malade ne vomit pas, elle ne tousse pas. Les selles sont pâteuses.

A l'examen, on constate une déformation thoracique et une déformation des membres inférieurs (rachitisme). Le ventre est légèrement ballonné et douloureux.

A partir du 20 octobre, la malade prend par jour 1,50 de thorium à l'état de formiate, pendant deux jours. Le troisième jour, la malade ne va pas à la selle ; le quatrième jour, elle a une selle moulée, la première depuis trois ans. Le cinquième jour, elle ne va pas à la selle. Le sixième jour, les selles sont moins moulées puis les jours suivants elles redeviennent diarrhéiques à raison de 3 selles par jour. On fait recommencer le même traitement le 5 novembre, mais on ne donne que 0,75 de thorium. Le 6, la malade a à nouveau une selle moulée, et tous les jours suivants elle reste avec une selle moulée journalière, en étant au traitement de 0,75 de thorium par jour. On augmente ensuite le thorium que l'on fait passer à un gramme pendant trois ou quatre jours; et la malade vient nous revoir alors qu'elle

a cessé de prendre tous médicaments depuis plus de huit jours, en conservant un état intestinal parfait, et en ayant tous les jours une selle normale.

Interprétation des observations

Nous venons de citer ici 23 des observations les plus typiques, glanées parmi une cinquantaine recueillies dans les différents services où nous avons essayé le thorium.

Nous avons toujours constaté un bon effet dans les états diarrhéiques, effet parfois très rapide, quelquefois plus lent mais toujours constant. Nous n'avons pas encore rencontré de malade qui, après un traitement de cinq à six jours avec des doses appropriées, ne soit entré dans la voie de l'amélioration.

Chez les adultes, nous avons toujours employé le thorium à l'état de formiate de thorium que nous croyons plus actif que les corps quasiment insolubles comme l'hydrate de thorium, bien que ce dernier soit légèrement attaquable par les acidités gastriques et intestinales.

Le formiate de thorium nous a donné des améliorations dans des diarrhées chez les tuberculeux, chez les cirrhotiques et dans les diarrhées banales (Observations I à XV et XXIII). Par l'administration de ce produit, nous améliorons certainement l'état infectieux intestinal, chez ces différents malades dont l'intestin se défend mal contre la prolifération microbienne et l'augmentation de la virulence de ces mêmes microbes. Les recherches de l'action antivirulente bactéricide des terres rares sur les éléments microbiens, et plus particulièrement nos recherches sur l'action du thorium sur le colibacille et sur l'indoxylurie, semblent donner une explication satisfaisante aux améliorations obtenues par les sels de thorium dans les états diarrhéiques.

Le formiate de thorium étant incommode à donner aux nourrissons à cause de sa saveur astringente, nous avons traité ces derniers par l'hydrate de thorium qui nous a donné de bons résultats (Obs. XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII). Le peu de solubilité de l'hydrate de thorium nous avait inquiétés, et nous avons été étonnés d'obtenir d'aussi bons résultats. Un moment, nous avons pensé expliquer les actions thérapeutiques semblables de ces sels solubles et insolubles, en mesurant leur actions, non pas à la quantité de produit dissous, mais à la quantité de rayonnements émis et qui sont directement pro-

portionnels à la quantité de THO^2 contenue dans le corps chimique employé.

La préparation des sels et oxydes de thorium que nous avons employés remontant à très peu de temps, on peut dire que pratiquement ces sels et oxydes ne renfermaient plus de corps radioactifs (mésothorium-radiothorium) séparés au cours de la préparation de ces produits. La radio-activité de ces sels et oxydes est donc réduite au rayonnement α de l'oxyde de thorium qui est extrêmement faible. Nous avons constaté son existence en impressionnant des plaques photographiques en contact avec ces corps pendant cinq jours. On obtient des taches extrêmement nettes. Mais cette explication paraît peu plausible, car en employant des quantités plus grandes d'hydrate de thorium que de formiate de thorium, correspondant à une radioactivité par conséquent beaucoup plus forte (la teneur en oxyde de l'hydrate étant très supérieure à celle du formiate) on a obtenu des résultats inférieurs chez les adultes. Tous les bons résultats avec l'hydrate de thorium ont été obtenus chez les nourrissons.

Donc, si la radioactivité joue un rôle, il est certain que d'autres facteurs plus importants entrent en jeu. Le sel soluble est plus actif, et si au moment de sa sortie avec les matières il est complètement insolubilisé (les matières contenant du thorium ne cèdent pas trace de leur thorium à l'eau), il est possible qu'il soit resté longtemps solubilisé au cours de son trajet gastrique et intestinal et que sa répartition dans le bol fécal et sur les muqueuses se soit mieux faite que celle d'un corps insoluble. Il est indéniable aussi, les expériences *in vitro* l'ont montré, que le formiate de thorium a une beaucoup plus grande action agglutinante et bactéricide que l'hydrate de thorium.

ACTION DU THORIUM DANS CERTAINES INFECTIONS URINAIRES A COLIBACILLE

Devant les bons résultats obtenus dans les infections intestinales, nous avons pensé à essayer le thorium dans les infections urinaires à colibacilles, infections que l'on suppose, à l'heure actuelle, être d'origine intestinale. Nous n'avons fait qu'amorcer cette étude qui demanderait de beaucoup plus nombreuses observations pour permettre de tirer des conclusions précises. Néanmoins, nous tenons à publier les quatre observations suivantes car elles ont été prises dans de bonnes conditions expérimentales et elles semblent assez démonstratives.

OBSERVATION I

Mme C..., entre à l'hôpital le 4 mai 1924. Est atteinte d'une pyélonéphrite à coli-bacilles (pas de grossesse). La température oscille entre 39 et 40 degrés. L'examen et la culture des urines décèlent la présence de nombreux colibacilles dans l'urine. On institue un traitement à l'urotropine à raison de 1,50 par jour. La température baisse en lysis et atteint la normale en sept jours. Puis elle remonte presque immédiatement, et en quatre jours elle atteint à nouveau 39 degrés. Deux autres analyses ont été faites pendant cette période de quinze jours, et l'on a toujours trouvé une grande quantité de colibacilles bien que l'urotropine ait été régulièrement donnée. A ce moment, on donne par jour 0,45, puis 0,90 de thorium à l'état de formiate. Au bout du sixième jour, la température redevient normale, mais cette fois définitivement et l'analyse permet de constater l'absence complète de colibacille dans les urines. La malade sort en état de guérison apparente le treizième jour après le début du traitement au thorium.

OBSERVATION II

Mme Georges C... Entre le 6 juin 1924 pour pyélonéphrite gravidique. Elle a eu une première poussée avant d'entrer à l'hôpital.

Cette poussée n'a pas complètement cédé, et quand elle arrive dans le service elle a une température qui oscille autour de 40 degrés. L'examen et la culture des urines permettent de constater la présence d'une grande quantité de colibacilles dans les urines. On institue un traitement au bactériophage. La température cède en cinq à six jours, reste à 37 pendant trois jours, puis remonte à 38. A ce moment, on donne de l'urotropine (1,50 par jour) ; malgré cela, la température s'élève à 39, puis à 40, et l'analyse continue à déceler la présence de grandes quantités de colibacilles dans les urines. Devant ce double échec, on décide de donner 0,90 de thorium à l'état de formiate à la malade. En six jours la fièvre disparaît, alors que depuis un mois et demi la malade avait eu constamment une température élevée. L'analyse constate la disparition pour ainsi dire totale du colibacille ; malheureusement, la malade se sentant bien ne reste pas à l'hôpital et on ne peut vérifier que pendant six jours le bon effet du traitement.

OBSERVATION III

Mme Hew..., Fait depuis deux ans de la colibacillurie. Elle a de fortes douleurs au niveau des reins, fait parfois de la température ; mais il n'a jamais été constaté de pus dans ses urines. Les quatre analyses qui ont été faites au cours de sa maladie ont toujours indiqué la présence d'une grande quantité de colibacilles dans les urines recueillies aseptiquement.

Divers traitements à l'urotropine, à l'uraseptine, des régimes alimentaires sévères ont été essayés sans résultat. On fait prendre alors à la malade 1,80 de formiate de thorium par jour. Après trois semaines de traitement, les douleurs ont disparu, la malade se sent très améliorée, et deux analyses consécutives faites à huit jours d'intervalle indiquent la disparition complète du colibacille. La malade, revue six mois après va bien, et une nouvelle analyse faite à ce moment nous indique une urine complètement stérile.

OBSERVATION IV

Mme R..., 32 ans. Est atteinte d'une pyélonéphrite intermittente remontant à dix-huit mois. Cette pyélonéphrite date de son dernier accouchement. Par erreur, au cours de sa maladie, la malade a été opérée pour une crise d'appendicite aiguë, qui n'était qu'une crise de pyélite. Tous les traitements ont été essayés sans résultat (urotropine, uraseptine, lactobacilline, bouillon de légumes, etc.). Quand la malade vient consulter, elle fait des crises graves avec rétention et température à 39-39°5. Les mictions sont fréquentes, les urines

sont troubles et la malade ressent de grandes douleurs au niveau des reins. La malade est mise à un régime sévère, et l'analyse indiquant une grande quantité de pus et de colibacilles dans l'urine, on institue un traitement mixte (auto-vaccin et formiate de thorium 1,80 par jour). On note une recrudescence des symptômes pendant les quinze premiers jours, puis les symptômes commencent à s'amender et après deux mois de traitement, pendant lesquels le thorium est continué, la malade se déclare considérablement améliorée. Les douleurs ont disparu ainsi que les mictions fréquentes. L'analyse indique la *disparition complète du colibacille*. La malade est revue six mois après, les urines sont restées claires et la malade a un excellent état général.

Ces quatre observations ne sont données qu'à titre indicatif. Et l'on peut reprocher à la quatrième observation de porter sur un traitement mixté. Néammoins, il nous a paru intéressant de les publier, car dans les 4 cas le thorium a été essayé alors que les autres traitements (urotropine, bactériophage, lactobacilline, avaient échoué).

CONCLUSIONS

La recherche et le dosage du thorium dans les milieux organiques (urines, féces, sang) présente les plus grandes difficultés. Et la méthode qui nous a donné les meilleurs résultats est encore entachée d'erreur, par défaut. Néanmoins, elle nous a permis d'étudier avec une précision suffisante, au point de vue clinique, l'élimination des sels et oxydes de thorium chez l'homme.

Le thorium lié soit à l'ion SO^4, soit à l'ion HCO^2 ou à l'ion OH s'élimine toujours et pour ainsi dire totalement par l'intestin. On a trouvé très rarement, et seulement par intermittence chez le même individu, des traces infinitésimales de thorium dans les urines.

Le formiate de thorium est doué, *in vitro*, d'un pouvoir bactéricide très net au taux de 1 /20000 sur le colibacille.

L'hydrate de thorium possède ces pouvoirs à un titre bien moindre.

Il n'a pas été possible de mettre en valeur *in vivo* l'action bactéricide du formiate de thorium sur la flore bactérienne aérobie et anaérobie.

On a constaté *in vivo* l'action empêchante du formiate de thorium sur l'élaboration d'indol par le colibacille : 1° En cultivant le coli bacille extrait de l'intestin de malades traités ; 2° En constatant la disparition de l'indoxylurie.

On a constaté la bonne et constante action thérapeutique des oxydes et sels de thorium dans les infections intestinales de toutes espèces se manifestant par des états diarrhéiques chez les nourrissons et chez les adultes.

Nos quelques essais sur l'action du thorium dans les infection urinaires à coli bacille, nous ont donné aussi de bons résultats. Mais les observations sont encore trop peu nom-

breuses pour affirmer la bonne action thérapeutique du thorium dans ces cas.

On a constaté l'inocuité absolue des sels et oxydes de thorium absorbés par la bouche, et l'absence de déealcification de l'organisme qui aurait pu se produire après l'ingestion de ce produit.

Vu : le Président de la thèse,
P. CARNOT

Vu : le Doyen,
H. ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. LAPIE

6946 — Impr. de la Faculté de Médecine - Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris — 1-1926